

Diabetes en kanker: een gevaarlijke combinatie? De invloed van diabetes en kanker op overleving met een speciale focus op geneesmiddeleneffecten

Diabetes and cancer: a dangerous liaison? The reciprocal impact of diabetes and cancer on outcomes with a special focus on drug effects

dr. M.M.J. Zanders

Samenvatting

Op 6 februari 2015 promoveerde dr. M.M.J. Zanders aan Tilburg University op haar promotieonderzoek, getiteld 'Diabetes and cancer – A dangerous liaison? The reciprocal impact of diabetes and cancer on outcomes with a special focus on drug effects' onder begeleiding van promotoren prof. dr. L.V. van de Poll-Franse en prof. dr. H.R. Haak en copromotor dr. M.P.P. van Herk-Sukel. Het onderzoek is tot stand gekomen door een samenwerking tussen het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), Tilburg University, het PHARMO Instituut te Utrecht en Máxima Medisch Centrum te Veldhoven. Dit artikel beschrijft de belangrijkste bevindingen van haar proefschrift. (*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:125-9)

Summary

On the 6th of February 2015, M.M.J. Zanders, MD, PhD, defended her thesis at Tilburg University. The title of her dissertation was 'Diabetes and cancer – A dangerous liaison? The reciprocal impact of diabetes and cancer on outcomes with a special focus on drug effects'. Her promotors were prof. L.V. van de Poll-Franse, PhD, and prof. H.R. Haak, MD, PhD, and her copromotor was M.P.P. van Herk-Sukel, PhD. The thesis has been realized within a collaboration of the Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL), Tilburg University, the PHARMO Institute in Utrecht and the Máxima Medical Centre in Veldhoven. This article describes the most relevant results of her research.

Inleiding

Het aantal patiënten met diabetes en kanker neemt sterk toe. In de afgelopen 15 jaar is in Nederland het aantal kankerpatiënten met diabetes zelfs al verdubbeld, waarmee vandaag de dag meer dan 80.000 patiënten beide ziekten hebben. Deze toename is gedeeltelijk toe te schrijven aan het steeds ouder worden van de Nederlandse bevolking en het feit dat vooral mensen op hogere leeftijd kanker en diabetes krijgen. Uit een eerdere studie blijkt daarnaast dat mensen met diabetes 2 keer zo vaak een lever-, pancreas- of endometriumcarcinoom krijgen dan mensen

zonder diabetes.¹ Ook hebben deze mensen meer kans op het krijgen van een colorectaal, mamma- en blaascarcinoom.¹

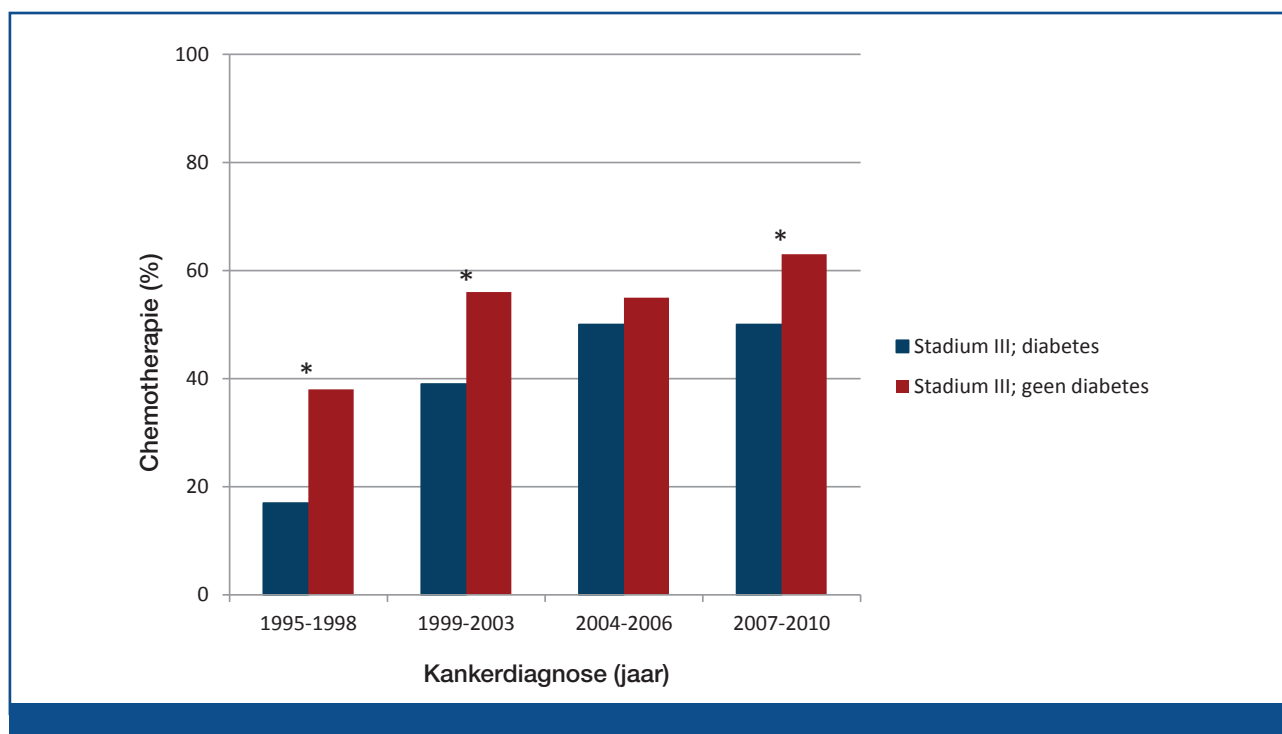
Inmiddels heeft bijna 1 op de 5 kankerpatiënten ten tijde van de kankerdiagnose al diabetes. Patiënten met diabetes en kanker lijken daarnaast een hoger risico op overlijden te hebben dan kankerpatiënten zonder diabetes.² In dit proefschrift werd getracht beter inzicht te krijgen welke factoren bijdragen aan de hogere sterftkans van kankerpatiënten met diabetes ten opzichte van kankerpatiënten zonder diabetes.³

Correspondentie graag richten aan mw. dr. M.M.J. Zanders, arts-onderzoeker, Integraal Kankercentrum Nederland, locatie Eindhoven, Zernikestraat 29, 5612 HZ Eindhoven, tel.: 088 234 60 00, e-mailadres: m.zanders@iknl.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD).

Trefwoorden: diabetes, geneesmiddelengebruik, kanker, overleving

Keywords: diabetes, cancer, drug use, survival



Figuur 1. Behandeling van patiënten met coloncarcinoom met chemotherapie naar jaar van kankerdiagnose en diabetesstatus. *Chi-kwadraattoets met p-waarde <0,05.

Behandeling en uitkomsten kanker

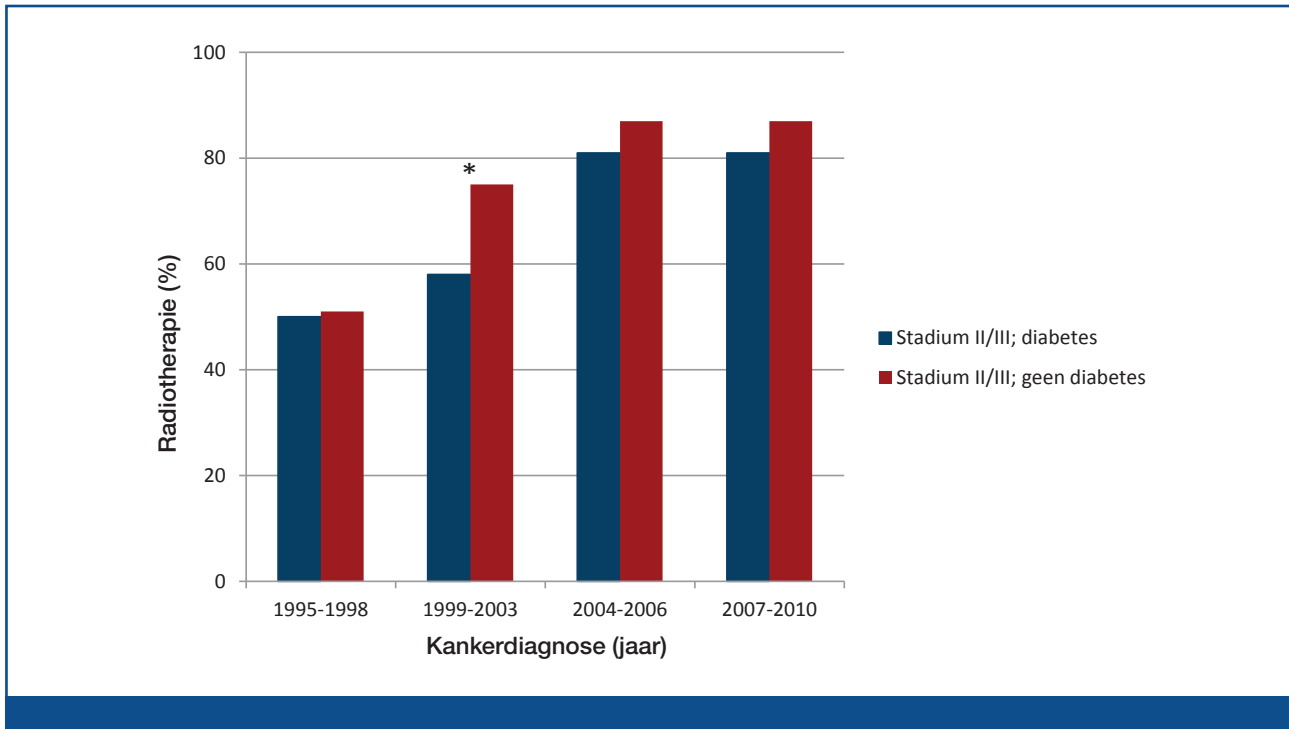
De mogelijke invloed van diabetes op het stadium bij kankerdiagnose, de prognose en de kans op terugkeer van kanker werd onderzocht bij 1.644 patiënten gediagnosticeerd met een endometriumcarcinoom (FIGO-stadium I-III) tussen 2000 en 2008.⁴ De comorbiditeit diabetes werd als zodanig gedefinieerd wanneer deze aanwezig was op het moment van de diagnose kanker. Na 5 jaar was 68% van de patiënten met endometriumcarcinoom en diabetes nog in leven tegenover 84% van de patiënten met endometriumcarcinoom zonder diabetes. Patiënten met diabetes bleken vaker een hoger FIGO-stadium te hebben. Na correctie voor deze verschillen in het FIGO-stadium hadden patiënten met diabetes echter geen grotere kans om te overlijden aan het endometriumcarcinoom. Ook zorgde diabetes niet voor een grotere recidiefkans (14% vs. 14%; mediane follow-up 5 jaar). Waarschijnlijk overlijden patiënten met een endometriumcarcinoom vaker aan andere oorzaken dan kanker, zoals hart- en vaatziekten. Wel moet worden uitgezocht hoe diabetes kan leiden tot een hoger FIGO-stadium, omdat dit de kans op overlijden negatief beïnvloedt.

Wanneer patiënten met kanker en diabetes minder vaak een oncologische behandeling krijgen, kan dit invloed hebben op de overlevingskansen van deze patiënten. In het proefschrift werd dit onderzocht bij patiënten met een colon- of rectumcarcinoom (n=17.170) gediagnosticeerd tussen 1995 en 2010.⁵

Uit de analyses blijkt dat patiënten met een coloncarcinoom (stadium III) en diabetes minder vaak chemotherapie kregen dan patiënten zonder diabetes (oddsratio 0,7; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,5-0,9; gecorrigeerd voor verschillen in leeftijd, geslacht, aanwezigheid comorbiditeit en jaar van kankerdiagnose). Bij beide groepen patiënten (met en zonder diabetes) nam het gebruik van chemotherapie echter sterk toe over de jaren (zie *Figuur 1*). Verder kregen patiënten met een stadium II/III-rectumcarcinoom steeds vaker radiotherapie en werd het verschil tussen patiënten met en zonder diabetes wat betreft het percentage patiënten dat radiotherapie kreeg steeds kleiner (zie *Figuur 2*). Ook al zien we dat patiënten met diabetes nog steeds minder vaak chemotherapie krijgen dan patiënten zonder diabetes, op basis van onze bevindingen kunnen we niet aangeven of dit terecht of onterecht is. Mensen met diabetes hebben mogelijk een hoger risico op complicaties van chemotherapie, maar als zij de behandeling wel goed doorstaan zouden hebben, zouden zij een betere kans op genezing en overleving hebben gehad.

HbA_{1c} en therapietrouw

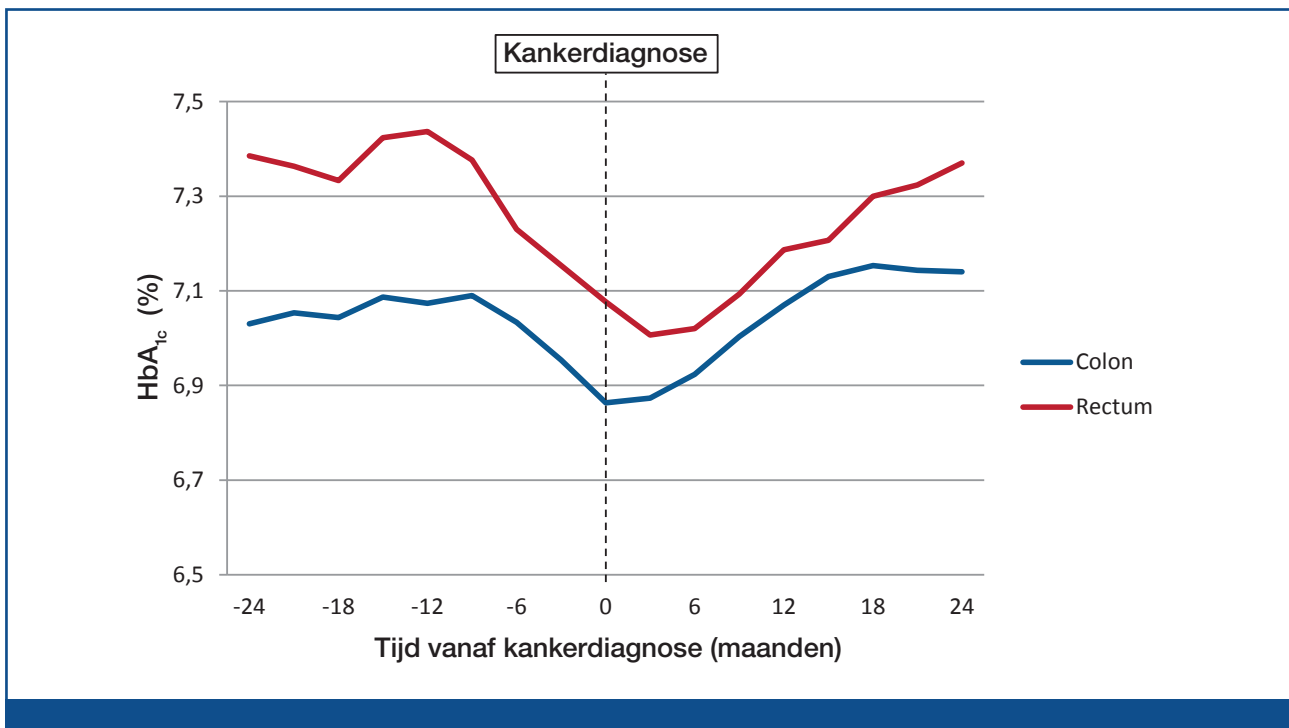
De meeste studies die de relatie tussen diabetes, kanker en overleving onderzochten, richtten zich op de invloed van diabetes en glucoseverlagende middelen op de prognose na kanker. Het omgekeerde effect, de invloed van kanker en de kankerbehandeling op gly-



Figuur 2. Behandeling van patiënten met rectumcarcinoom met radiotherapie naar jaar van kankerdiagnose en diabetesstatus. *Chi-kwadraattoets met p-waarde <0,05.

kemische controle, heeft tot op de dag van vandaag maar zeer weinig aandacht gekregen. In dit proefschrift werd bij patiënten met een colorectaal carcinoom gezien dat HbA_{1c} -waarden daalden in de 2 jaar voorafgaande aan de diagnose kanker en vervolgens alleen bij patiënten met een coloncarcinoom statistisch significant stegen in de 2 jaar na de diagnose (zie *Figuur 3*). De duidelijkste verlaging werd gezien

bij patiënten met kanker in het proximale colon en patiënten die voor de kankerdiagnose geneesmiddelen gebruikten vanwege anemie. Van deze laatste geneesmiddelen is al bekend dat zij mogelijk interfereren met het HbA_{1c} .⁶ Dit komt waarschijnlijk doordat door deze geneesmiddelen veel nieuwe erythrocyten worden aangemaakt en zij hierdoor per hemoglobine-molecuul minder glucose hoeven te binden.⁶



Figuur 3. HbA_{1c} -waarden in de 2 jaar voor en na de diagnose colon- of rectumcarcinoom.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Kankerpatiënten met diabetes krijgen nog steeds minder vaak chemotherapie dan kankerpatiënten zonder diabetes, terwijl het onduidelijk is of deze patiënten meer complicaties van de chemotherapie zouden ervaren.
2. Het HbA_{1c} lijkt te verbeteren rondom de diagnose colorectaal carcinoom. Omdat bij kankerpatiënten, die vaak geneesmiddelen voor anemie gebruiken, de HbA_{1c}-waarden mogelijk niet de werkelijke glykemische controle representeren, zal hier bij de diabetesregulatie op moeten worden geanticipeerd.
3. De verslechterde therapietrouw van het gebruik van glucoseverlagende middelen rondom een kankerdiagnose verdient aandacht, om zo de kans op diabetescomplicaties op de lange termijn te verkleinen.

Deze resultaten kunnen betekenen dat de glykemische controle verbetert door kanker, maar het kan ook betekenen dat de HbA_{1c}-waarde geen goede maat is voor de glucosespiegel bij kankerpatiënten, omdat zij vaak geneesmiddelen voor anemie gebruiken.

De aanwezigheid van kanker kan invloed hebben op de therapietrouw, terwijl het trouw zijn aan glucoseverlagende middelen cruciaal is om een goede diabetesinstelling te bereiken. Opmerkelijk is dat dit proefschrift liet zien dat de therapietrouw ten aanzien van het gebruik van glucoseverlagende middelen lijkt af te nemen bij mensen met diabetes na het stellen van de kankerdiagnose.⁷ De resultaten voor kankerpatiënten zijn hierbij afgezet tegen mensen met diabetes die geen kanker kregen tijdens de onderzoeksperiode (1998-2011). De grootste daling in therapietrouw (15% van de maand geen glucoseverlagende middelen meer gebruikt) werd gezien bij patiënten met een long-, oesofagus-, maag-, colorectaal, pancreas- en levercarcinoom. Dat wil zeggen dat deze patiënten na de diagnose kanker 5 dagen per maand geen glucoseverlagende middelen meer gebruikten, terwijl ze dat eerst wel deden. De invloed op de overleving en oorzaak van deze afnemende therapietrouw is nog niet opgehelderd. Het kan betekenen dat deze patiënten de strijd tegen de ziekte kanker belangrijker vinden dan het adequaat slikken van glucoseverlagende middelen, maar ook dat het gebruik hiervan door bijvoorbeeld een gewichtsafname niet meer geïndiceerd is. Steeds meer patiënten hebben goede overlevingskansen na de diagnose kanker en juist daarom is het ook rondom de diagnose kanker van belang een goede diabetesinstelling na te streven om zo op de lange termijn het risico op diabetescomplicaties te verlagen.

Geneesmiddelen en mortaliteit

De afgelopen 10 jaar is er veel gepubliceerd over de relatie tussen diabetes, de rol van glucoseverlagende

middelen en de kans om te overlijden aan kanker. In dit proefschrift werd onderzocht wat de invloed van metformine is op de overleving van patiënten met een colorectaal carcinoom.⁸ Uit de analyses kwam naar voren dat het gebruik van metformine ten opzichte van sulfonylureumderivaten geen invloed had op de overlevingskans. Wel werd vastgesteld dat bij de start van het gebruik van metformine, metforminegebruikers al een 59% lager risico hadden om te overlijden ten opzichte van gebruikers van sulfonylureumderivaten. Dit effect komt dus niet door het geneesmiddel zelf, maar zeer waarschijnlijk doordat deze patiënten over het algemeen gunstigere patiëntkarakteristieken hebben in vergelijking met patiënten die sulfonylureumderivaten krijgen voorgeschreven. De keuze voor één van deze middelen is dus mede afhankelijk van specifieke patiëntkenmerken, maar ook van de richtlijnen die in de studieperiode (1998-2011) zijn veranderd.

Twee andere geneesmiddelen die vaak worden voorgeschreven aan mensen met diabetes zijn statines en aspirine. Zo gebruikt meer dan de helft van de patiënten met kanker en diabetes ook statines, bleek uit analyses beschreven in dit proefschrift. Elke extra maand gebruik van deze statines lijkt de kans om een colorectaal carcinoom te overleven te verbeteren bij patiënten met diabetes. Omdat we het effect van statines hebben onderzocht in een observationele studie – gegevens zijn verzameld uit de klinische praktijk – worden onze resultaten beïnvloed door de beslissingen die een arts maakt. Artsen kunnen statines juist voorschrijven aan de meest ‘gezonde’ patiënten. Maar artsen kunnen de minder ‘gezonde’ patiënten ook adviseren te stoppen met statines. Hierdoor zou kunnen lijken dat statines een gunstig effect op de prognose te hebben, terwijl het in dat geval eigenlijk kan worden verklaard doordat alleen de meest ‘gezonde’ patiënten statines krijgen voorgeschreven. De resultaten van onze studie geven de

noodzaak aan om dit onderwerp prioriteit te geven op de onderzoeksagenda. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of het gebruik van deze tabletten voor iedereen met diabetes en kanker moet worden geadviseerd.

Conclusie

De onderzoeken in dit proefschrift laten zien dat veel factoren een rol spelen bij de relatie tussen diabetes, kanker en overleving. Samenwerking tussen huisartsen, medisch specialisten en patiënten is van belang om de behandeling van patiënten met diabetes en kanker te optimaliseren om zo de prognose van deze patiënten te verbeteren. Daarnaast zal verder onderzoek zich moeten richten op de rol van statines bij de overleving van kankerpatiënten en het effect van deze geneesmiddelen op kankerspecifieke uitkomsten zoals de recidiefkans na kanker.

Referenties

1. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1103-23.

2. Van de Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis. *Int J Cancer* 2007;120(9):1986-92.
3. Zanders MM, Vissers PA, Haak HR, et al. Colorectal cancer, diabetes and survival: Epidemiological insights. *Diabetes Metab* 2014;40(2):120-7.
4. Zanders MM, Boll D, Van Steenberghe LN, et al. Effect of diabetes on endometrial cancer recurrence and survival. *Maturitas* 2013;74(1):37-43.
5. Zanders MM, Van Steenberghe LN, Haak HR, et al. Diminishing differences in treatment between patients with colorectal cancer with and without diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2013;30(10):1181-8.
6. Gallagher EJ, Le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes* 2009;1(1):9-17.
7. Zanders MM, Haak HR, Van Herk-Sukel MP, et al. Impact of cancer on adherence to glucose-lowering drug treatment in individuals with diabetes. *Diabetologia* 2015 Feb 1 [Epub ahead of print].
8. Zanders MM, Vissers PA, Van Herk-Sukel MP, et al. Effect of metformine op de overleving van patiënten met een colorectaal carcinoom in de dagelijkse praktijk. *Ned Tijdschr Oncol* 2015;12(2):58-65.

Ontvangen 25 februari 2015, geaccepteerd 16 maart 2015.



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Avastin®

Samenstelling: Avastin (bevacizumab) 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. De 4 ml flacon bevat 100 mg bevacizumab en de 16 ml flacon bevat 400 mg bevacizumab. **Werkingsmechanisme:** bevacizumab bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), de belangrijkste factor voor vasculogenese en angiogenese, en remt daardoor de binding van VEGF aan zijn receptoren, Flt-1 (VEGFR-1) en KDR (VEGFR-2), op het oppervlak van de endotheelcellen. Neutralisering van de biologische activiteit van VEGF verzwakt de vascularisatie van tumoren, normaliseert de achtergebleven tumorvasculatuur en remt de vorming van nieuwe tumorvasculatuur en daarmee de tumor groei. **Indicaties:** Avastin in combinatie met fluoropyrimidinebevattende chemotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom. Avastin in combinatie met paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Avastin in combinatie met capecitabine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker bij wie behandeling met andere opties voor chemotherapie, waaronder taxanen of antracyclines, niet geschikt wordt geacht. Patiënten die in de 12 voorafgaande maanden op taxanen- en antracycline-gebaseerde regimes in de adjuvante setting hebben ontvangen, dienen te worden uitgesloten van behandeling met Avastin in combinatie met capecitabine. Avastin, toegevoegd aan platinumbevattende chemotherapie, is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met niet-resecteerbare, gevorderde, gemetastaseerde of gerecidiveerde niet-kleincellige longkanker, anders dan met overheersend plaveiselcelhistologie. Avastin in combinatie met interferon alfa-2a is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker. Avastin in combinatie met carboplatine en paclitaxel is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-stadia IIB, IIIC en IV) epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom. Avastin, in combinatie met carboplatine en gemcitabine, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een eerste recidief platinum-sensitief epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die niet eerder zijn behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden. Avastin in combinatie met paclitaxel, topotecan, of gepegyleerd liposomaal doxorubicine, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met platinum-resistent recidiverend epitheliaal ovarium-, tuba- of primair peritoneaal carcinoom, die niet meer dan twee eerdere chemotherapeutieken hebben ontvangen en die niet eerder zijn behandeld met bevacizumab of andere VEGF-inhibitoren of middelen die aan de VEGF-receptor binden. Avastin in combinatie met paclitaxel en cisplatine, of als alternatief paclitaxel en topotecan, bij patiënten die geen platinumbevattende behandeling kunnen ontvangen, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom. **Contra-indicaties:** Avastin is contra-indiceerd bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen, bij overgevoeligheid voor Chinese hamster ovarium (CHO)-celproducten of andere recombinant humane of gehumaniseerde antilichamen en bij zwangerschap. **Wijze van toediening:** de aanvangsdosis moet gedurende 90 minuten worden toegediend via intraveneuze infusie. Wanneer de eerste infusie goed wordt verdragen, kan de tweede infusie gedurende 60 minuten worden toegediend. Wanneer de 60-minuten infusie goed wordt verdragen, kunnen alle daarop volgende infusies gedurende 30 minuten worden toegediend. Het wordt aanbevolen de behandeling voort te zetten totdat progressie van de onderliggende ziekte of onacceptabele toxiciteit optreedt. **Waarschuwingen:** patiënten hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van maagdarm- en galblaasperforaties en op het ontwikkelen van fistels binnen of buiten het maagdarmsstelsel wanneer zij behandeld worden met Avastin. Een ontsteking in de buikholte kan een risicofactor zijn voor maag-darmperforaties bij patiënten met mCRC. voorzichtigheid is geboden wanneer deze patiënten worden behandeld. Voorafgaande bestraling is een risicofactor voor maagdarmporforaties bij patiënten die behandeld worden met

Avastin voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom. Patiënten die behandeld worden met Avastin voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom hebben een verhoogd risico op maagdarm-vaginale fistels en voorafgaande bestraling en recidiverende kanker in het gebied van de voorafgaande bestraling waren belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van maagdarm-vaginale fistels. Ernstige complicaties bij wondgenezing, waaronder anatomische complicaties, met een dodelijke afloop zijn gemeld. Behandeling dient niet gestart te worden binnen ten minste 28 dagen na een ingrijpende operatie of voordat de operatiewond geheel genezen is. Necrotiserende fasciitis, waaronder fatale gevallen, is zelden gemeld en is meestal secundair aan complicaties bij wondgenezing, maagdarmporforatie of vorming van fistels. Een verhoogde incidentie van hypertensie is waargenomen bij met Avastin behandelde patiënten. In zeldzame gevallen is bij Avastin patiënten melding gemaakt van het ontwikkelen van symptomen die overeenkomen met het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Patiënten met hypertensie in de anamnese kunnen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van proteinurie wanneer ze behandeld worden met Avastin. In klinische studies was de incidentie van arteriële trombo-embolische reacties hoger bij patiënten die Avastin kregen in combinatie met chemotherapie dan bij degenen die alleen chemotherapie kregen. Patiënten kunnen tijdens behandeling met Avastin risico lopen op ontwikkeling van veneuze trombo-embolische reacties, waaronder pulmonaire embolie. Patiënten die behandeld worden met Avastin hebben een verhoogd risico op bloedingen, vooral op tumor-geassocieerde bloedingen. Patiënten met NSCLC die behandeld worden met Avastin hebben mogelijk risico op ernstige, en in enkele gevallen fatale, pulmonaire bloedingen/hemoptyse. Reacties die samenhangen met congestief hartfalen (CHF) werden tijdens klinische onderzoeken gemeld. Een toename in het aantal voorvallen van ernstige neutropenie, febriële neutropenie of infectie met of zonder ernstige neutropenie zijn waargenomen bij patiënten die behandeld zijn met enkele myelotoxische chemotherapeutieken in combinatie met Avastin in vergelijking met chemotherapie alleen. Dit werd voornamelijk gezien in combinatie met platinum- of taxanen-bevattende therapieën bij de behandeling van NSCLC, gemetastaseerd borstkanker en in combinatie met paclitaxel en topotecan bij aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom. Patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op het optreden van infusie-/overgevoeligheidsreacties. Gevallen van osteonecrose van de kaak zijn gemeld. Bij de meerderheid van deze gevallen betrof het patiënten die voorafgaand of gelijktijdig waren behandeld met intraveneuze bisfosfonaten. Avastin is niet geformuleerd voor intravitreal gebruik. Ernstige oculaire bijwerkingen en systemische bijwerkingen zijn gemeld na niet goedgekeurd intravitreal gebruik van Avastin. Avastin kan de vruchtbaarheid van de vrouw verstoren (ovariumfalen). **Bijwerkingen:** de meest ernstige bijwerkingen zijn maagdarmporforaties, bloedingen, waaronder pulmonaire bloedingen/hemoptyse die vaker voorkomen bij patiënten met NSCLC, en arteriële trombo-embolie. De meest frequent waargenomen bijwerkingen in klinische onderzoeken bij patiënten die Avastin kregen zijn hypertensie, vermoeidheid of asthenie, diarree en buikpijn. Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn (febriële) neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anorexia, perifere sensorische neuropathie, dysartrie, hoofdpijn, dysgeusie, oogaandoening, toegenomen traanproductie, veneuze trombo-embolie, dyspnoe, rinitis, rectale bloeding, stomatitis, obstipatie, misselijkheid, braken, wondgenezingscomplicaties, exfoliatieve dermatitis, droge huid, huidverkleuring, artralgie, proteinurie, ovariumfalen, pyrexie, pijn, slijmvliesontsteking en gewichtsverlies. **Afleverstatus:** U.R. Op verstreking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de wettelijke sociale ziektekostenverzekeringen. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden, 0348-438171. Voor Roche Oncology services zie www.rocheoncology.nl. **Datum:** 03/2015 (v5).